



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Obstetrícia e Ginecologia

Hepatite auto-imune na gravidez

Madalena Leiria Lages de Carvalho

Maio 2019



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Obstetrícia e Ginecologia

Hepatite auto-imune na gravidez

Madalena Leiria Lages de Carvalho

Orientado por:

Dra. Cláudia Araújo

Maio 2019

RESUMO

A hepatite auto-imune é uma doença inflamatória crónica típica da mulher jovem que pode conduzir a cirrose. A relação com a gravidez estabelece-se nos dois sentidos: a hepatite auto-imune influencia a gravidez e a gravidez tem impacto no curso e expressão da doença. A evolução na gestação pode ser variável e apesar dos casos publicados na literatura apresentarem alguma diversidade nos resultados é expectável que haja estabilidade da doença durante a gravidez com aumento das exacerbações após o parto. A hepatite auto-imune pode associar-se a eventos obstétricos e neonatais desfavoráveis, particularmente na presença de cirrose. Apesar disso, a gestação pode ser segura, contudo é necessária monitorização clínica e laboratorial apertada na gravidez e após o parto. O tratamento com imunossuppressores é essencial para assegurar o controlo e estabilidade da doença.

Neste trabalho, apresentam-se dois casos clínicos de hepatite auto-imune com evoluções distintas. O primeiro com evolução para cirrose apresentou piores resultados com parto pré-termo às 30 semanas, recém-nascido de muito baixo peso e *flare* hepático após o parto. O segundo sem evidência de cirrose não teve intercorrências a destacar.

Palavras-chave: Hepatite auto-imune; Gravidez

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FMUL

ABSTRACT

Autoimmune hepatitis is a chronic inflammatory disease most common in young women that can lead to cirrhosis. The relationship with pregnancy is bilateral: autoimmune hepatitis influences pregnancy and pregnancy affects the course of the disease. The evolution in pregnancy can be unpredictable and despite the different outcomes in literature's cases, it is expected stability during pregnancy with flares after delivery. Autoimmune hepatitis can be associated with adverse obstetric and neonatal outcomes, particularly in cirrhosis's presence. Despite this, pregnancy can be safe,

although tight clinical and laboratorial control is necessary during pregnancy and after delivery. Immunossuppressive treatment is essencial to ensure disease's control and stability.

In this paper, it is described two cases of autoimmune hepatitis with different outcomes. The first one with cirrhosis had worse outcomes with preterm delivery at 30 weeks, very low birth weight newborn and hepatic flare after delivery. The second without established cirrhosis had no intercurrents to highlight.

Key words: Autoimmune hepatitis; Pregnancy

The Final Paper expresses the opinion of the author and not of FMUL

ÍNDICE

Resumo.....	4
Lista de siglas e acrónimos.....	7
Introdução.....	8
Casos Clínicos.....	10
Discussão.....	13
I. Epidemiologia.....	13
II. Etiologia e fisiopatologia.....	13
III. Diagnóstico e características da doença.....	14
IV. Influência da gravidez na hepatite auto-imune.....	17
V. Influência da hepatite auto-imune na gravidez (complicações obstétricas e neonatais).....	20
VI. Tratamento.....	22
VII. Conclusão.....	25
Agradecimentos.....	27
Bibliografia.....	28
Anexos.....	31
I. Anexo 1 – Evolução de provas hepáticas e coagulação durante a gestação.....	31

LISTA DE SIGLAS E ACRÓNIMOS

aPTT - Tempo de tromboplastina parcialmente activada

EBV - Vírus Epstein Barr

FA – Fosfatase alcalina

GGT - Gama-glutamil transferase

IFN- γ – Interferão gama

IL - Interleucina

P - Percentil

RN – Recém-nascido

TP - Tempo de protrombina

INTRODUÇÃO

A hepatite auto-imune é uma doença inflamatória crónica, com destruição progressiva do parênquima hepático que pode evoluir para cirrose.¹ Apresenta períodos de agudização e remissão e caracteriza-se por aumento das transaminases, hipergamaglobulinémia, presença de autoanticorpos e boa resposta à imunossupressão. Não existe um teste de diagnóstico único.^{2 3}

Foi descrita pela primeira vez por volta de 1950 como uma doença hepática crónica típica da mulher jovem, que surgia frequentemente em associação com manifestações extra-hepáticas.⁴

Na doença hepática com cirrose estabelecida é comum a existência de amenorreia e anovulação e como tal a hepatite auto-imune associa-se a infertilidade.^{1 5 6} Contudo, a melhoria do controlo e tratamento da doença tem mudado este paradigma e a gravidez é cada vez mais frequente em mulheres com hepatite auto-imune.^{1 6}

A relação entre a autoimunidade e a gravidez parece ser bidireccional. Por um lado as doenças auto-imunes têm implicações na reprodução e fertilidade e por outro a gestação influencia o curso e a expressão da doença. A gravidez tem impacto no desenvolvimento e progressão das doenças inflamatórias e auto-imunes ao modular a resposta imunológica celular e secreção de citocinas.⁷

O curso da hepatite auto-imune na gravidez é variável. Ainda que exista alguma controvérsia nos casos publicados na literatura, geralmente observa-se estabilidade ou até remissão na gravidez com agudizações frequentes após o parto e por isso o diagnóstico deve ser considerado numa mulher com alteração das provas hepáticas neste período.^{7 8 9} No entanto, algumas séries reportam uma percentagem importante de exacerbações durante a gestação.⁶

Embora actualmente os estudos indiquem resultados mais favoráveis, a gestação não é isenta de riscos para a mulher.⁴ A evolução pode ser variável com múltiplos factores a condicionarem os resultados. A maioria dos estudos são retrospectivos e observacionais e dado que a doença é rara, os números são pequenos e pouco representativos, sendo difícil obter conclusões.¹⁰

Apresentam-se dois casos de hepatite auto-imune da Consulta de Medicina Materno-Fetal do Hospital Santa Maria com evoluções distintas. Os dados foram obtidos por consulta dos processos clínicos. A discussão será complementada com uma revisão da literatura com ênfase na influência da gravidez na evolução da doença, das implicações da doença nos resultados obstétricos e da importância do tratamento no controle e estabilidade clínica.

CASOS CLÍNICOS

Caso clínico 1

Grávida de 32 anos, Gesta 5 Para 3 Aborto espontâneo 1, referenciada à Consulta de Medicina Materno-Fetal em 2017 por diagnóstico de hepatite auto-imune em 2011 com evolução para cirrose. Primeira consulta de vigilância da gravidez às 11 semanas + 4 dias de amenorreia. Sem consulta pré-concepcional.

Vigiada habitualmente na Consulta de Gastroenterologia do Hospital Santa Maria medicada com prednisolona 5mg/dia, azatioprina 100 mg/dia, tacrolimus 3,5mg/dia, ácido ursodesoxicólico 1g/dia, ácido fólico, carbonato de cálcio e colecalciferol e na Consulta de Cirurgia do Hospital Curry Cabral a aguardar transplante hepático.

Dos antecedentes obstétricos destacam-se dois partos eutócicos de termo e um parto eutócico pré-termo (34 semanas) prévios ao diagnóstico da doença e um aborto espontâneo no primeiro trimestre com curetagem depois de estabelecido o diagnóstico de hepatite auto-imune.

Na avaliação laboratorial do primeiro trimestre salientou-se alteração das provas hepáticas com duplicação do valor normal de transaminases, aumento da GGT em cerca de cinco vezes e prolongamento do TP e aPTT. Não existe registo destas alterações previamente à gravidez, contudo não teve consulta pré-concepcional para avaliação. Dadas as alterações analíticas teve indicação da Gastroenterologia para aumento da dose de prednisolona para 10 mg/dia, mantendo a restante terapêutica. Apresentava também trombocitopenia, com plaquetas de $94\,000 \times 10^9/L$. Clinicamente referiu apenas queixas de cansaço.

No segundo trimestre manteve aumento das transaminases e GGT (ainda que menos acentuado) com normalização do TP e aPTT e agravamento da trombocitopenia (plaquetas de $63\,000 \times 10^9/L$). A ecografia morfológica revelou feto do sexo masculino, sem alterações a destacar. Por persistência de alterações laboratoriais hepáticas teve novamente indicação da Gastroenterologia para aumentar a dose de prednisolona (15 mg/dia).

No início do terceiro trimestre referiu agravamento do cansaço associado a queixas de tonturas, náuseas e aumento do trânsito intestinal, contudo, analiticamente, as alterações

foram sobreponíveis às anteriores. Às 30 semanas recorreu à consulta com agravamento global dos sintomas e aparecimento de prurido generalizado.

Durante a gestação não realizou endoscopia para exclusão de varizes esofágicas.

O parto ocorreu às 30 semanas + 4 dias por início espontâneo de trabalho de parto e foi instrumentalizado com fórceps. Perdas hemáticas aumentadas após o período expulsivo, tendo feito 800 mg de misoprostol rectal e 10 unidades de ocitocina. RN de 1350g do sexo masculino com Apgar de 6 ao 1º minuto e 7 ao 5º minuto, internado na Unidade de Neonatologia.

No pós-parto esteve internada durante seis dias no Serviço de Gastroenterologia por agravamento de anemia, febre, dor abdominal e ascite.

O RN esteve internado na Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais com necessidade de ventilação durante 30 dias (invasiva e não invasiva). Alta aos 74 dias de vida sem necessidade de oxigenoterapia no domicílio, com autonomia alimentar (leite adaptado) e peso de 2600g (P<3), comprimento de 43 cm (P<3) e perímetro cefálico de 33 cm (P10). Manteve vigilância em Consulta de Neonatologia.

Caso clínico 2

Grávida de 28 anos, primigesta, referenciada à Consulta de Medicina Materno-Fetal do Hospital Santa Maria em 2018 por diagnóstico de hepatite auto-imune em 2017, síndrome de raynaud e artrite reactiva a EBV e Parvovírus em 2014. Primeira consulta de vigilância da gravidez às 5 semanas + 4 dias de amenorreia. Sem consulta pré-concepcional.

Primeiro episódio de hepatite um mês após analgesia epidural no contexto de cirurgia do joelho que suscitou dúvida de diagnóstico inicial entre hepatite auto-imune versus hepatite medicamentosa. Repetiu episódio de hepatite sem cirurgia ou terapêutica prévia, pelo que foi assumido diagnóstico de hepatite auto-imune.

Vigiada na Consulta de Gastroenterologia do Hospital Santa Maria medicada com budesonido 3mg/dia e azatioprina 50 mg/dia.

Durante a gestação não apresentou exacerbação das provas hepáticas nem outras alterações a destacar. Manteve terapêutica, sem necessidade de aumento de imunossupressão. Clinicamente referiu apenas queixas de cansaço e dor no hipocôndrio direito no terceiro trimestre, contudo não apresentou alterações analíticas sugestivas de agudização da doença hepática.

O parto ocorreu às 37 semanas + 5 dias, foi espontâneo e instrumentalizado com ventosa. RN de 3185g do sexo feminino com Apgar de 10 ao 1º e 5º minutos.

Puerpério sem intercorrências.

DISCUSSÃO

I. Epidemiologia

A hepatite auto-imune pode afectar todos os grupos etários, todavia é predominante na mulher em idade reprodutiva.⁸⁻¹¹ É relativamente rara (prevalência da hepatite auto-imune na Europa: 15 a 20 casos por 100 000 habitantes), registando-se tendência para aumento em ambos os sexos. Verifica-se distribuição bimodal na apresentação com um pico na infância / adolescência e um segundo pico entre a quarta e a sexta década de vida.⁸

II. Etiologia e fisiopatologia

A hepatite auto-imune é uma doença crónica caracterizada por inflamação e necrose hepatocelular, habitualmente com fibrose, que na ausência de tratamento conduz a cirrose e falência hepática.¹²

As células T helper (Th) CD4+ são fundamentais na resposta e defesa imunológica contudo são também elementos patogénicos nas doenças auto-imunes e inflamatórias. Diferentes tipos de células Th produzem diferentes perfis de citocinas que influenciam e modulam a resposta imune e as doenças auto-imunes resultam de uma resposta imunológica desadequada mediada por estas citocinas.⁷

Embora a etiologia exacta seja desconhecida, pensa-se que seja desencadeada por um agente externo viral ou farmacológico que induz resposta T mediada em indivíduos geneticamente predispostos.² Já foram descritos casos de hepatites A, B ou C que evoluíram posteriormente para hepatite auto-imune. Muito provavelmente a predisposição à autoimunidade é hereditária, enquanto a especificidade do hepatócito para essa lesão é desencadeada por factores ambientais.¹²

A lesão hepática ocorre fundamentalmente por mecanismos de imunidade celular. Antígenos de reacção cruzada contendo epítomos semelhantes aos antígenos hepáticos activam linfócitos T CD4+ que se tornam sensibilizados para as proteínas de membrana dos hepatócitos e assim destroem as células hepáticas.¹²

Por outro lado as manifestações extra-hepáticas são da responsabilidade da imunidade humoral. Artrite, vasculite cutânea e glomerulonefrite podem ocorrer na hepatite auto-imune e são mediados pela deposição de imunocomplexos circulantes nos vasos dos tecidos afectados. Não está esclarecida qual a natureza destes imunocomplexos.¹²

O predomínio da doença no sexo feminino pode ser explicado porque a resposta imunitária celular e humoral tem maior expressão na mulher, o que se por um lado facilita a defesa contra infecções por outro condiciona maior susceptibilidade a doenças auto-imunes.^{7 13}

Os níveis de anticorpos são mais elevados no sexo feminino e esta diferença evidencia-se na puberdade e mantém-se durante a idade reprodutiva, o que sugere efeito estimulador das hormonas femininas na produção dos mesmos. Existem receptores de estrogénios em diversas células do sistema imunitário o que pode explicar estas alterações imunológicas.^{7 13}

As variações hormonais juntamente com factores genéticos justificam a maior susceptibilidade à autoimunidade na mulher.⁷

III. Diagnóstico e características da doença

O diagnóstico é baseado nas manifestações clínicas, alterações histológicas e laboratoriais e implica exclusão de doença hepática de etiologia genética, viral, alcoólica ou medicamentosa. O espectro de apresentação é muito variável, englobando desde o doente assintomático até ao doente em falência hepática fulminante. A evolução clínica caracteriza-se por actividade flutuante, com períodos de agudização e remissão. Numa percentagem significativa dos casos, o diagnóstico é feito na ausência de sintomas com base em alterações analíticas. A hepatite auto-imune pode apresentar-se pela primeira vez na gravidez ou no período pós-parto.^{2 12}

Quando existentes, as manifestações clínicas são variadas e muitas vezes inespecíficas: fadiga, anorexia, náusea e dor abdominal.² É frequente a presença concomitante de doenças auto-imunes extra-hepáticas, sendo esta associação muito a favor do diagnóstico.² Podem preceder, coincidir ou surgir após o início de manifestações hepáticas, sendo que o mais típico é aparecer em simultâneo ou até anos depois.¹⁴ A

doença auto-imune da tiróide e o Síndrome de Sjogren são das mais frequentes, com incidência que varia entre 1.4-34.5% no Síndrome de Sjogren e 10-23% na doença auto-imune da tiróide.¹⁴

No segundo caso clínico descrito a doente apresentava contexto auto-imune com antecedentes de síndrome de raynaud e artrite reactiva. À luz do conhecimento actual a autoimunidade pressupõe uma susceptibilidade genética comum que se aplica a diversas patologias.¹⁴

Porém, a relação entre doenças auto-ímmes hepáticas e extrahepáticas não está totalmente esclarecida e existem duas hipóteses para a explicar. Uma encara as doenças auto-ímmes hepáticas como parte de uma doença auto-imune sistémica com envolvimento multiorgânico como o Lúpus Eritematoso Sistémico ou Artrite Reumatóide. A outra hipótese considera que o envolvimento hepático e extra-hepático resultam de entidades distintas com uma via fisiopatológica comum.¹⁴

Laboratorialmente a doença caracteriza-se por aumento das transaminases e hipergamaglobulinémia. O valor de GGT pode também estar elevado. O aumento da FA ou bilirrubina não é característico, contudo nos casos com colestase marcada estes parâmetros podem estar significativamente alterados. Nesta circunstância (colestase) devem ser excluídos outros diagnósticos nomeadamente síndromes de sobreposição com cirrose biliar primária ou colangite esclerosante primária.^{2 8 12}

Alterações das provas de coagulação, hipoalbuminémia e trombocitopénia ocorrem geralmente nos doentes com doença avançada.^{2 8 12} No primeiro caso com cirrose estabelecida a doente apresentou prolongamento do TP e aPTT nas rotinas do primeiro trimestre com trombocitopénia mantida em todas as avaliações.

Dada a actividade flutuante da hepatite auto-imune, os valores de transaminases e GGT podem regressar ao normal, apesar de histologicamente persistir actividade inflamatória. Este comportamento da doença pode atrasar ou subestimar o diagnóstico e explica a existência de cirrose estabelecida em quase 1/3 dos casos ao diagnóstico.⁸ Conclui-se assim que as alterações laboratoriais nem sempre traduzem a gravidade clínica.¹²

Os anticorpos característicos incluem os anticorpos antinucleares (ANA), anticorpos antimúsculo liso (SMA), anticorpos anti actina, anticorpos anti antigénio solúvel do fígado ou fígado/pâncreas (anti SLA/LP), anticorpos anti citoplasma de neutrófilos

(pANCA), anticorpos anti microssomais do fígado e rim (anti-LKM-1) e anticorpos anti citosol hepático tipo 1 (anti-LC-1). Os anticorpos antimitocondriais (AMA) podem também estar presentes, nomeadamente nos síndromes de sobreposição com cirrose biliar primária.²

Contudo, a hepatite auto-imune não apresenta sempre anticorpos circulantes nem estes são exclusivos da doença. Estão ausentes em cerca de 10% dos doentes e podem estar presentes noutras doenças auto-imunes sistémicas que por sua vez podem cursar com envolvimento hepático, tornando difícil o diagnóstico. A biópsia hepática é muito útil nestas situações.^{2 14}

Em nenhum dos casos apresentados há registo de anticorpos positivos, porém os títulos podem variar com o curso da doença.⁸

Alguns autores defendem que a presença de certos anticorpos tem impacto na gravidez. Schramm et al verificaram que os anti Ro/SSA e os anti SLA/LP associaram-se a piores resultados obstétricos, com aumento do número de abortos (odds ratio de 27 e 50.6, respectivamente).¹⁵

A hepatite auto-imune classifica-se em diferentes subtipos com base no perfil de anticorpos, embora sejam também evidentes outras diferenças.²

O tipo 1, o mais comum e típico da mulher jovem, caracteriza-se pela presença de anticorpos antinucleares (ANA), anticorpos antimúsculo liso (SMA) ou anticorpos anti antigénio solúvel do fígado ou fígado/pâncreas (anti SLA/LP). É frequente a associação com doenças auto-imunes extra hepáticas e de um modo geral responde bem à imunossupressão, recidivando frequentemente quando se suspende a terapêutica.^{8 12}

O tipo 2, mais comum na criança, está associado a anticorpos anti microssomais do fígado e rim (anti-LKM-1) ou anticorpos anti citosol hepático tipo 1 (anti-LC-1). Apresenta habitualmente maior gravidade, com doença aguda e avançada ao diagnóstico com má resposta ao tratamento.^{8 12}

O tipo 3 caracteriza-se pela presença de anticorpos anti antigénio solúvel do fígado ou fígado/pâncreas (anti SLA/LP). Comparativamente ao tipo 1, alguns autores consideram que está associado a maior gravidade.^{8 12}

A avaliação histológica é importante para excluir outras etiologias e avaliar o grau de lesão hepática uma vez que os resultados laboratoriais nem sempre traduzem a gravidade da doença. Apesar de não existirem alterações patognomónicas, observa-se geralmente um infiltrado de plasmócitos e células mononucleares que conduz a hepatite de interface (periportal). Nos casos mais graves pode existir envolvimento lobular com zonas de necrose em ponte.^{2 16}

A resposta ao tratamento é também útil na confirmação do diagnóstico uma vez que a doença caracteriza-se por excelente resposta à imunossupressão.⁹ No entanto, nem todos os doentes respondem e por isso a ausência de resposta não exclui obrigatoriamente o diagnóstico.²

As complicações são semelhantes às que ocorrem em qualquer doença hepática crónica, excepto o carcinoma hepatocelular que ocorre menos frequentemente e está intimamente relacionado com a existência de cirrose.^{2 8} A doente do primeiro caso clínico apresentava doença avançada, com evolução para cirrose, a aguardar transplante.

O diagnóstico diferencial entre hepatite auto-imune e hepatite medicamentosa pode ser complexo, tal como se constatou no segundo caso apresentado. A hepatite medicamentosa tal como a hepatite auto-imune pode apresentar um componente imunológico importante e a hepatite auto-imune pode manifestar-se após exposição a um fármaco, que como referido anteriormente pode ser o agente externo responsável por desencadear resposta auto-imune em indivíduos geneticamente predispostos. Por vezes só a evolução da doença e a natureza recorrente da hepatite auto-imune com períodos de agudização e remissão permite estabelecer o diagnóstico definitivo. A hepatite medicamentosa resolve após interrupção do fármaco e não recidiva se não existir novamente exposição ao agente agressor.⁸

IV. Influência da gravidez na hepatite auto-imune

A gravidez é um estado de tolerância imunitária que pressupõe alterações imunológicas para que não ocorra rejeição fetal. Após apresentação dos antígenos paternos pelas células apresentadoras de antígenos (APCs), as células T maternas direccionadas a esses antígenos proliferam, secretam citocinas e consoante o perfil de citocinas

libertadas promovem rejeição ou mecanismos de tolerância. Existe assim uma associação entre o perfil de interleucinas secretadas e a viabilidade da gestação.⁷

As hormonas sexuais influenciam a resposta celular e libertação destas citocinas e por isso a gravidez tem impacto na evolução de doenças auto-imunes. Os androgénios estimulam resposta Th (Thelper) 1 e activam células TCD8+, enquanto os estrogénios e progesterona promovem resposta Th2. Os estrogénios são potentes imunomoduladores que tanto estimulam como regulam a resposta imunitária.⁷

Como referido anteriormente as doenças auto-imunes resultam de uma resposta imunológica desadequada mediada por citocinas. As células Th1 produzem IFN- γ que é uma potente citocina inflamatória e as células Th2 estão sobretudo envolvidas na fisiopatologia de doenças com resposta humoral, através da produção de IL-4, IL-5 e IL-13. Porém, as citocinas Th2 podem também ter um papel protector ao suprimirem a resposta Th1. A título de exemplo, a IL-4 inibe a resposta Th1 e a secreção de mediadores proinflamatórios.⁷

Na gravidez as citocinas produzidas pelas células Th1 promovem mecanismos de rejeição do feto/enxerto, comprometendo a viabilidade da gestação, enquanto as citocinas Th2 inibem resposta Th1, promovendo tolerância imunológica e assegurando assim o sucesso da gravidez. As células T reguladoras, responsáveis por suprimir a actividade das células Th, também têm sido associadas ao processo de tolerância imunológica que ocorre na gestação.⁷

Na gravidez observa-se aumento de resposta Th2 em virtude do aumento dos níveis de estrogénio e também dos níveis de progesterona.¹³ Deste modo, as doenças com resposta Th1 como a Hepatite Auto-Imune e Artrite Reumatóide tendem a ter evolução favorável ao contrário das doenças Th2 como o Lúpus Eritematoso Sistémico que geralmente exacerbam. Por outro lado, após o parto existe diminuição das citocinas Th2 e por isso neste período as doenças Th1 podem agravar e o oposto se verifica nas doenças com resposta Th2. A razão para o aumento da actividade das doenças Th1 no pós-parto não é totalmente clara, mas pensa-se que a diminuição abrupta dos estrogénios e a perda do estado de imunorregulação da gravidez sejam factores preponderantes.^{7 17}

Ainda que exista alguma disparidade nos casos descritos na literatura, a maioria dos estudos demonstra relativa estabilidade na actividade da doença durante a gestação com aumento dos *flares* no pós-parto.^{1 4 17 18 19} Num estudo retrospectivo multicêntrico espanhol com 46 gestações em 36 mulheres com hepatite auto-imune, Llovet et al verificaram exacerbações no puerpério na percentagem de 21,7 %, particularmente frequentes em mulheres com pouco controlo da doença prévio à gravidez.¹⁸ Num outro estudo com 42 gestações em 22 doentes, Schramm et al constataram também aumento das exacerbações após o parto, porém mais significativo na percentagem de 52%. Ao contrário do anterior, neste estudo a actividade da doença previamente à gravidez não foi um forte preditor do risco de exacerbações na gestação ou após o parto.¹⁵ Westbrook et al estudaram 81 gestações em 53 mulheres com hepatite auto-imune e verificaram também resultados semelhantes: um total de 26 exacerbações (32%), sendo que 20 foram no puerpério e apenas 6 durante a gravidez.⁴ Por outro lado e em oposição aos estudos anteriores, numa revisão publicada em 2005 que incluiu 101 gestações em 58 mulheres com hepatite auto-imune constatou-se mais agudizações durante a gravidez, com 35 exacerbações no período gestacional e 12 após o parto.⁶

Apesar dos diferentes resultados, conclui-se que o pós-parto é um período crítico para a exacerbação da doença. Por este motivo, deve repetir-se avaliação de provas hepáticas e doseamento de imunoglobulinas no parto e 4 a 6 semanas após o parto ou sempre que clinicamente se justificar.²⁰

Relativamente aos casos apresentados, no primeiro a doença manteve-se relativamente estável durante a gravidez com ligeiro aumento das transaminases e GGT, mais sintomática no último trimestre e exacerbou após o parto, motivando internamento de 6 dias no Serviço de Gastroenterologia. No segundo caso manteve-se em remissão durante a gestação com aparecimento de queixas de cansaço e dor no hipocôndrio direito no terceiro trimestre mas sem alterações analíticas sugestivas de agudização. Não teve intercorrências no pós-parto.

Embora pouco frequente, a apresentação da hepatite auto-imune pela primeira vez no período pós-parto já foi reportada.²¹

Durante a gestação o feto desenvolve uma circulação independente da mãe, porém existe frequentemente contacto entre sangue materno e fetal conhecido como microquimerismo. O sistema imunitário da mãe responde com libertação de anticorpos

e como tal a progressão das doenças auto-imunes na gravidez pode ser também influenciada por esta troca celular transplacentar. O microquimerismo fetal é adquirido pela mãe durante a gestação, no entanto as células fetais podem permanecer no organismo materno décadas após o nascimento.²²

Ainda que a gravidez seja um estado de relativa imunossupressão, o início da doença pode ocorrer na gestação e *flares* podem acontecer mesmo na doença bem controlada.²⁰

Os factores exactos que determinam susceptibilidade para a ocorrência destas exacerbações são desconhecidos.¹⁵ De uma forma geral verifica-se que estão associadas a mau controlo da doença e ausência de tratamento.²³ Num estudo retrospectivo realizado no Hospital de King's College em 2011, Westbrook et al concluíram que o mau controlo no ano prévio à gravidez, a ausência de tratamento, a existência de cirrose e a idade materna avançada são factores que aumentam o risco de agudização da doença hepática na gestação e/ou 3 meses após o parto.⁴

V. Influência da hepatite auto-imune na gravidez (complicações obstétricas e neonatais)

As estruturas de interface materno-fetais são tecidos alvo para anticorpos e outras células do sistema imunitário activadas pela doença, o que contribui para o aumento de complicações obstétricas na hepatite auto-imune.²⁴

O impacto obstétrico e neonatal pode ser muito variável e os estudos na área apresentam alguns resultados distintos.^{11 17} Muitas vezes são limitados pelo pequeno número de doentes e desenho retrospectivo.¹⁷

De uma forma geral, demonstram aumento das taxas de aborto espontâneo, partos pré-termo, recém-nascidos com baixo peso e cesarianas.^{9 15 17 24 25 26} Schramm et al verificaram aumento da taxa de abortos espontâneos e partos pré-termo, ambos na percentagem de 17% e Werner et al constataram aumento de cesarianas em mulheres com hepatite auto-imune (16.1% versus 6.5% no grupo de controlo).^{15 25} Num estudo retrospectivo realizado no Centro Hospitalar do Porto entre 2004 e 2014 os resultados foram semelhantes, com aumento de abortos espontâneos no primeiro trimestre na percentagem de 33.3%, partos pré-termo em 33.3% e cesarianas em 66.7%. Todavia,

neste trabalho a amostra foi menos representativa que nos anteriores, tendo sido apenas estudadas 9 gestações.²⁶ O aborto precoce pode ainda assim estar subestimado em algumas séries uma vez que estas mulheres têm ciclos menstruais irregulares.¹ As complicações na gravidez podem decorrer de *flares* durante a gestação.²⁶

Na presença de cirrose estabelecida o risco obstétrico é ainda mais evidente. Westbrook et al verificaram aumento da taxa de prematuridade que foi de 26,3% (5/19) na presença de cirrose versus 17,5% (7/40) na ausência da mesma. Constataram também diminuição da taxa de nados vivos com 57,6% (19/33) comparativamente a 83,3% (40/48) em mulheres com hepatite auto-imune sem cirrose documentada.⁴

A presença de doença hepática avançada com evolução para cirrose tem também impacto no risco de descompensação hepática durante a gravidez e puerpério, necessidade de transplante durante a gestação ou um ano após o parto e no número de casos de morte materna. Westbrook et al verificaram que a ocorrência de um destes eventos foi de 21.2% (7/33) na presença de cirrose versus 4.2% (2/48) na ausência da mesma.⁴

Nos casos apresentados verificou-se também que a presença de cirrose teve impacto nos resultados. O caso clínico com evolução para cirrose apresentou piores *outcomes* com provas hepáticas ligeiramente aumentadas durante a gravidez, parto pré-termo às 30 semanas com recém-nascido de muito baixo peso e agudização no puerpério. Tinha também de antecedentes um parto pré-termo e um aborto espontâneo. No segundo caso sem cirrose documentada a evolução foi favorável com doença estável durante a gestação, sem intercorrências no pós-parto.

O risco hemorrágico está aumentado na presença de doença hepática avançada com hipertensão portal e varizes esofágicas, sendo a ruptura de varizes um dos eventos mais temidos. É mais frequente na segunda metade da gestação e no parto, pelo aumento da volémia e volume uterino que comprime a veia cava inferior aumentando a pressão venosa.^{23 26 27} Existem casos reportados de morte materna por hemorragia gastro-esofágica e por isso alguns autores defendem que todas as doentes com cirrose documentada devem realizar endoscopia digestiva alta no 2ºtrimestre para excluir varizes esofágicas.^{1 23}

Nas mulheres com risco hemorrágico significativo deve ainda ponderar-se profilaxia com β bloqueantes não selectivos como o propranolol ou nadolol.^{23 27 28}

Nos casos de doença hepática com cirrose estabelecida e varizes esofágicas a via de parto preferencial é outra área de controvérsia. Alguns autores consideram que o aumento da pressão intra-abdominal durante as manobras de Valsava no parto vaginal aumenta o risco hemorrágico e por isso defendem a realização de cesariana nestas situações. Isto poderá justificar o aumento de cesarianas que se verifica nos estudos de hepatite auto-imune na gravidez.^{23 27}

Nenhum dos casos apresentados neste trabalho tinha varizes esofágicas documentadas e ambos os partos foram instrumentalizados, mesmo na doente com evolução para cirrose.

O risco de hemorragia pós-parto está também aumentado, ocorrendo em cerca de 7 a 10% das gestações na presença de cirrose e está relacionado com a existência de coagulopatia e trombocitopénia, achados frequentes na doença hepática avançada.²⁷

A doente do primeiro caso com evolução para cirrose e trombocitopénia teve perdas hemáticas aumentadas após o parto.

Ainda que a cirrose se associe a maior risco, numa cohort sueca onde foram estudadas 131 gestações concluíram que a gravidez pode ser segura na cirrose compensada. Embora a percentagem de abortos espontâneos tenha sido mais alta nestas mulheres, uma vez grávidas, os resultados foram globalmente favoráveis.¹⁰

VI. Tratamento

A hepatite auto-imune caracteriza-se por boa resposta à imunossupressão.³ Contudo recidiva frequentemente quando se reduz ou suspende a terapêutica ou em casos de não adesão ao tratamento.³

O objectivo do tratamento é a remissão da doença que se verifica se estiverem presentes os seguintes critérios: ausência de sintomas, níveis normais de transaminases e ausência de hipergamaglobulinémia.³ Uma vez atingida deve ser mantida terapêutica imunossupressora de longa duração com a dose mínima suficiente para manter a doença estável e evitar novas exacerbações. O nível de gamaglobulinas, em particular o da

Imunoglobulina G, é um marcador útil na monitorização da resposta à imunossupressão.⁸

Na gravidez os *flares* associam-se a ausência de tratamento e devem ser tratados como na mulher não grávida, com aumento de imunossupressão.^{20 23} Num estudo retrospectivo realizado no Hospital de King's College em 2011, Westbrook et al verificaram que nas grávidas sob terapêutica a incidência de exacerbações na gravidez e/ou pós-parto foi significativamente menor relativamente às que não estavam sob tratamento (26% versus 50%, respectivamente).⁴

Em raras situações as agudizações podem ser refractárias à terapêutica com descompensação hepática e em casos extremos necessidade de transplante.⁴

A escassez de estudos com amostras representativas e os dados limitados sobre a eficácia e segurança destes tratamentos na hepatite auto-imune durante a gestação tem levado à necessidade de extrapolar os resultados do uso destes fármacos noutras doenças auto-imunes ou em doentes transplantadas.²⁸

O tratamento é baseado no uso de corticóides e azatioprina e conduz à remissão da doença em 80-90% dos casos. O micofenolato de mofetil é utilizado como tratamento de segunda linha com boa eficácia nos doentes intolerantes à azatioprina, contudo é teratogénico e por isso contraindicado na gravidez.³

Embora a prednisolona em altas doses seja eficaz em monoterapia, a melhor opção para atingir a remissão é a terapia combinada (azatioprina + prednisolona). A associação apresenta menos efeitos adversos uma vez que minimiza os efeitos secundários de altas doses de corticóides e demonstrou bons resultados tanto no adulto como na criança. O uso de azatioprina ou baixa dose de prednisolona, ambas em monoterapia, é inadequado na indução da remissão da doença. Porém, a azatioprina em monoterapia pode ser eficaz como terapia de manutenção na dose de 2 mg/kg/dia.³ Todavia pode ser hepatotóxica, particularmente nos doentes com cirrose.³

A evidência sugere que os corticóides são seguros na gravidez. A utilização na gestação deve seguir os mesmos princípios que na mulher não grávida, com a dose mínima possível que permita manter a doença estável.^{23 29}

A segurança da azatioprina é mais controversa uma vez que se associou a malformações congénitas, anemia e mielossupressão em modelos animais.²³ No entanto e apesar de ultrapassar a barreira placentária, a escassez de efeitos teratogénicos documentados em mulheres grávidas sob azatioprina sugere que o feto humano não seja afectado.¹ Existe assim pouca evidência que apoie a suspensão na gravidez.^{8 15 17 23 26 28} O risco para a mãe e para o feto de uma exacerbação da doença é provavelmente maior do que os potenciais efeitos teratogénicos, para além de que a descontinuação implicaria aumento da dose de corticosteróides.¹

Nos casos retratados neste trabalho a primeira doente encontrava-se sob prednisolona, azatioprina, tacrolimus e ácido ursodexocólico e a segunda sob azatioprina e budesonido. De acordo com o recomendado, ambas mantiveram a terapêutica durante a gravidez, incluindo a azatioprina. O bom controlo da doença supera os potenciais efeitos adversos dos fármacos pelo que o tratamento deve ser mantido na gestação.²⁰

O budesonido não é recomendado como tratamento de primeira linha, no entanto é uma alternativa válida nos doentes com efeitos secundários a outros corticóides.³ Apresenta efeito hepático de primeira passagem e por este motivo deve ser evitado nos doentes com cirrose que na ausência de metabolismo eficaz têm elevado risco de efeitos adversos.⁸ Ao contrário do primeiro caso, o segundo não tinha cirrose estabelecida e por isso o budesonido foi uma boa opção para manter a doença estável.

Apesar do ácido ursodesoxicólico ser por vezes utilizado nas doenças hepáticas não colestáticas que cursam com análises bioquímicas persistentemente alteradas, não existe nenhuma recomendação formal que apoie a sua utilização. No entanto, existem casos reportados de remissão analítica e histológica na hepatite auto-imune com ácido ursodesoxicólico em monoterapia. Deste modo e dado o perfil de poucos efeitos adversos é lícito considerar a utilização do fármaco em doentes refractários aos corticóides ou azatioprina ou em associação com estes nos casos de doença mais agressiva, tal como se optou no primeiro caso.³⁰

O tacrolimus é também uma opção nos doentes refractários ou intolerantes aos tratamentos de primeira linha. Apesar de aparentemente seguro, os estudos com este fármaco são escassos.^{3 8}

Como referido anteriormente, as exacerbações na gravidez devem ser tratadas com aumento de imunossupressão. A doente do primeiro caso apresentou aumento ligeiro das transaminases e GGT desde o primeiro trimestre e por isso a dose de prednisolona foi aumentada duas vezes durante a gestação. No entanto, manteve sempre alteração dos parâmetros hepáticos e a doença acabou por agudizar no puerpério. Neste caso o aumento da imunossupressão na gravidez não foi suficiente para controlar a doença.

Pelo contrário e contrariamente ao que está classicamente descrito, num estudo retrospectivo realizado no Centro Hospitalar do Porto entre 2004 e 2014 com 7 grávidas (9 gestações) onde independentemente do grau de actividade da doença foi aumentada dose de corticosteróides no pós-parto não se registaram *flares* neste período. Este trabalho demonstra a importância e eficácia do tratamento no controlo e prevenção de agudizações.²⁶

Quando a terapêutica médica é ineficaz no controlo da doença ou nos casos de progressão para cirrose com complicações e risco de descompensação está indicado transplante hepático.¹²

Não existe nenhum regime de tratamento protocolado que deva ser aplicado a todos os doentes. O tratamento deve ser individualizado e adaptado tendo em conta a gravidade da doença, a idade e as comorbilidades.³

Como todos os doentes com doença hepática crónica, os doentes com hepatite auto-imune devem ser vacinados contra a hepatite A e B, idealmente antes de iniciarem terapêutica imunossupressora.¹²

VII. Conclusão

Na gravidez, o sistema imunitário da mulher grávida tem de assegurar a tolerância fetal, sem se expor ao risco de infecção. O perfil de células T predominantemente Th2 responsável por esta tolerância tem influência na progressão das doenças auto-imunes durante este período.^{7 23}

No caso concreto da hepatite auto-imune por ser mediada por células Th1 a evolução é teoricamente favorável na gravidez com risco de agudizações acrescido após o parto.⁷

Requer tratamento farmacológico para manter a doença clinicamente estável e tratar as possíveis exacerbações. A corticoterapia e a azatioprina são as principais armas terapêuticas.^{3 23}

No entanto, a gravidez não é isenta de riscos e está associada a aumento de complicações obstétricas sobretudo na presença de doença hepática avançada com cirrose e hipertensão portal.²³

Nos casos apresentados neste trabalho, tal como está descrito na literatura, verificou-se piores resultados na doente com cirrose estabelecida com parto pré-termo às 30 semanas, RN de muito baixo peso e *flare* hepático após o parto. O segundo caso não teve intercorrências relevantes a destacar. Ambas mantiveram terapêutica durante a gestação e na doente com alterações laboratoriais foi aumentada dose de corticóide. O tratamento é fundamental pois os estudos sugerem que as exacerbações têm mais impacto para o feto do que os potenciais riscos dos fármacos necessários para assegurar o controlo da doença.²⁸

Em nenhum dos casos há registo de consultas pré-concepcionais. Considero que teria sido útil para avaliar a actividade da doença e planear a gestação uma vez que o mau controlo da doença prévio à gravidez aumenta o risco de exacerbação hepática durante a gestação e/ou após o parto em mulheres com hepatite auto-imune.⁴

Os efeitos anti-inflamatórios e imunomoduladores de citocinas secretadas por células T têm sido observados em diversas doenças auto-imunes e a indução ou inibição da sua libertação representa uma opção terapêutica promissora no tratamento destas doenças.⁷

A hepatite auto-imune não é contra-indicação para a gravidez e bons resultados podem ser atingidos. O bom controlo, a avaliação do grau de lesão e disfunção hepática e o acompanhamento obstétrico regular em centros com experiência são essenciais para obter os melhores resultados possíveis.²³

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Dra. Cláudia Araújo pela disponibilidade e orientação na realização deste trabalho.

A todos os meus amigos, pelo apoio e amizade constantes.

À minha família por todo o suporte e incentivo incansáveis e incondicionais não só durante a realização deste trabalho, mas durante toda a minha vida académica e pessoal.

BIBLIOGRAFIA

1. M.A. H, S.M. N, J.G. O, P.M. H, I.G. M. Management and outcome of pregnancy in autoimmune hepatitis. *Gut*. 2001;48(1):97-102.
2. Krawitt EL. Autoimmune Hepatitis. *N Engl J Med*. 2013;54-66.
3. Beretta-Piccoli BT, Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis: Standard treatment and systematic review of alternative treatments. *World J Gastroenterol*. 2017;23(33):6030-6048.
4. Westbrook RH, Yeoman AD, Kriese S, Heneghan MA. Outcomes of pregnancy in women with autoimmune hepatitis. *J Autoimmun*. 2012;38(2-3):J239-J244.
5. Steven MM, Buckley JD, Mackay IR. Pregnancy in chronic active hepatitis. *Qjm*. 1979;48(4):519-531.
6. Candia L, Marquez J, Espinoza LR. Autoimmune Hepatitis and Pregnancy: A Rheumatologist's Dilemma. *Semin Arthritis Rheum*. 2005;35(1):49-56.
7. Piccinni MP, Lombardelli L, Logiodice F, Kullolli O, Parronchi P, Romagnani S. How pregnancy can affect autoimmune diseases progression? *Clin Mol Allergy*. 2016;14(1):1-9.
8. Guidelines CP. Clinical Practice Guidelines EASL Clinical Practice Guidelines : Autoimmune hepatitis q Clinical Practice Guidelines. 2015;63.
9. Bremer L, Schramm C, Tiegs G. Immunology of hepatic diseases during pregnancy. *Semin Immunopathol*. 2016;38(6):669-685.
10. Borssén ÅD, Wallerstedt S, Nyhlin N, et al. Pregnancy and childbirth in women with autoimmune hepatitis is safe , even in compensated cirrhosis. 2015;5521(December).
11. Uribe M, Chavez-Tapia NC, Mendez-Sanchez N, Nutrición Salvador Zubirán M. Pregnancy and autoimmune hepatitis. *Ann Hepatol*. 2006;5(3):187-189.
12. D.kasper, A.Fauci SH et al. Autoimmune hepatitis. In: *19th Edition Harrison's Principles of Medicine*. ; 2015:2049-2052.

13. González DA, Díaz BB, Rodríguez Pérez M del C, Hernández AG, Chico BND, de León AC. Sex hormones and autoimmunity. *Immunol Lett.* 2010;133(1):6-13.
14. Zhang N, Wang B, Guo L, Zhou L, Deng B. Extrahepatic Autoimmune Diseases in Patients with Autoimmune Liver Diseases: A Phenomenon Neglected by Gastroenterologists. *Gastroenterol Res Pract.* 2017;2017(Table 1):1-7.
15. Schramm C, Herkel J, Beuers U, Kanzler S, Galle PR, Lohse AW. Pregnancy in autoimmune hepatitis: Outcome and risk factors. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(3):556-560.
16. McFarlane IG. Autoimmune hepatitis: diagnostic criteria, subclassifications, and clinical features. *Clin Liver Dis.* 2008;6(3):605-621.
17. Terrabuio DRB, Abrantes-Lemos CP, Carrilho FJ, Cançado ELR. Follow-up of Pregnant Women With Autoimmune Hepatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2009;43(4):350-356.
18. Fábrega E, Sáez-Royuela F, Fernández-Rodríguez C, et al. Pregnancy and autoimmune hepatitis: presentation and outcomes. *J Hepatol.* 2018;68(January):S233.
19. Malhotra B, Malhotra N, Deka D, Takkar D. Immunosuppressive effect of pregnancy on autoimmune hepatitis: A case report and review of literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002;101(1):91-92.
20. Hepatitis A, Women P. ADVANCES IN HEPATOLOGY Management of Autoimmune Hepatitis in Pregnant Women. 2017;13(8):504-506.
21. Efe C, Purnak T, Ozaslan E. Autoimmune hepatitis in the postpartum period. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2012;36(4):391-393.
22. Buening B, Hendrickson S, Smith C. Relationship between Pregnancy and Development of Autoimmune Diseases. *J Womens Heal Issues Care.* 2017;06(01):2016-2017.
23. Braga A, Braga J. Successful pregnancy with autoimmune cirrhosis. *BMJ Case Rep.* 2016;2016:2-5.

24. Orgul G, Ozkan EU, Celik HT, Beksac MS. Autoimmune hepatitis and pregnancy: report of two cases with different maternal outcomes. *Clin Exp Hepatol*. 2017;4:212-214.
25. Werner M, Björnsson E, Prytz H, et al. Autoimmune hepatitis among fertile women: Strategies during pregnancy and breastfeeding? *Scand J Gastroenterol*. 2007;42(8):986-991.
26. Braga AC, Vasconcelos C, Braga J. Pregnancy with autoimmune hepatitis. *Gastroenterol Hepatol from Bed to Bench*. 2016;9(3):220-224.
27. Tan J, Surti B, Saab S. Pregnancy and cirrhosis. *Liver Transplant*. 2008;14(8):1081-1091.
28. Tran TT, Ahn J, Reau NS. ACG clinical guideline: Liver disease and pregnancy. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(2):176-194.
29. Bandoli G, Palmsten K, Forbess Smith CJ, Chambers CD. A Review of Systemic Corticosteroid Use in Pregnancy and the Risk of Select Pregnancy and Birth Outcomes. *Rheum Dis Clin North Am*. 2017;43(3):489-502.
30. Reardon J, Hussaini T, Alsahafi M, et al. Ursodeoxycholic acid in treatment of non-cholestatic liver diseases: A systematic review. *J Clin Transl Hepatol*. 2016;4:192-205.

ANEXOS

Anexo 1 – Evolução de provas hepáticas e coagulação durante a gestação

Caso clínico 1

	AST	ALT	GGT	Plaquetas	TP	aPTT
1º trimestre	95	78	357	94 000	15.4	31.8
2º trimestre	87	59	215	63 000	N	N
3 º trimestre	81	40	156	67 000	N	N

N – normal (dentro dos valores de referência)

Caso clínico 2

	AST	ALT	GGT	Plaquetas	TP	aPTT
1º trimestre	18	13	*	225 000	*	*
2º trimestre	20	12	*	244 000	*	*
3 º trimestre	15	12	*	253 000	*	*

*desconhecido